

1,2
двоброј
1991

БИЛТЕН

**НА СОЈУЗОТ НА ЗДРУЖЕНИЈАТА
НА ФАРМАЦЕВТИТЕ
И
ФАРМАЦЕВТСКИТЕ ТЕХНИЧАРИ
НА СР МАКЕДОНИЈА**

YU ISSN-0897

B%

2

0,86
1,16
0,63
0,50
0,47

итички принос
татите околу

евме со пара-
ферентна. Со
разлика меѓу
етоди. Со при-
оефициентот t
1,101 за 18 сте-
ите меѓу сред-
со спектрофо-
учајни и не се

ка постапка за
. Постапката е
д на прецизно-

80.
l., 362, 94, 1980.
, 362, 100, 1980.
Suppl., 362, 106,

94, 1984.
428, 1983.

Алкалоид – Скопје, Институт за хемија – ПМФ Скопје

СОВРЕМЕНИ ПРИОДИ КОН ИСПИТУВАЊАТА НА НОВИ ЛЕКОВИ*

Б. Панзова, Б. Богданов

Изложени се основните методи за испитувањата на нови лекови базирани на квантитативната корелација помеѓу хемиската структура и фармаколошкото дејство. Прикажана е можноста за примена на некои тополошки индекси за студирање на микробицидната активност на серија структурни пиролоинон аналози врз *Escherichia coli*

1. УВОД

Сложен и трновит е патот од замисла до реализација на нов лек т.е. пуштање во промет на готов фармацевтски облик. Овој процес вклучува многу фази, а централно место, секако, завзема фазата на селекција односно „просејување“ (screening) на сите потенцијално употребливи соединенија низ „сито“ со што се одделуваат само биолошки најактивните соединенија. Потполно е разбирлива желбата да се знае проектирањето на лекови; планирањето и развојот на модели на кои се темели изборот на соединенија, потенцијални фармацевтски препарати, во литературата е познат како дизајнирање на лекови.

Основа за проектирање се теоретските и емпириските сознанија за биолошката активност на хемиските соединенија. За оваа област постои екстензивна литература, на пр. (1, 2, 4, 8, 22, 24, 27).

Современите приоди кон изучување на нови лекови се базираат на фактот дека постои квантитативна поврзаност помеѓу хемиската структура на молекулите и нивната биолошка активност (Quantitative Structure – Activity Relationship – QSAR). Во литературата постои опширен експериментален материјал кој ја потврду-

*Материјалот е презентираан како пленарно предавање на Стручниот состанок на Сојузот на здруженијата на фармацевтите на Македонија, Охрид 1990.

прифатен по-
ишаната од неа
ледица кој ма-

ознака S_y , мо-
етри; $S_y = \{S'_y\}$,

ицата и негова-
ија $F_y(S_y, A_y)$
 Y со неговата
и $-F_y(S_y, A_y)$
гановен, тогаш
оединенија Y_1 ,
по супституен-
тата.

$F_{y2}(S_{y2}, A_{y2})...$
ивноста на суп-
а сродна група

ност е ограни-
џаат на некоја
ројот на експе-
ови кои припа-

чија применли-
дека молекула-
организмот ред
орање, сорпци-
Очигледно дека
з, во секој кон-
дејство на суп-
от ефект дефи-

миските карак-
вата структура
се одреди видот
зи квантитатив-
тивни мерки за

Е ПРИСТАПИ

и класификација
сацијата според
кација постојат

ојство – актив-

2. СТРУКТУРНО-ИМПЛИЦИТНИ (квантитативно хемиско мо-
делирање, интеракција, лек и рецептор)
3. СТРУКТУРНО-ЕКСПЛИЦИТНИ (граф теоретски и други ко-
релации, структура и активност)
4. СТРУКТУРНО ГРАФИЧКИ (компјутерска графика)

Во Табела 1 се прикажани детално QSAR методите кои де-
нес се применуваат при дизајнирањето на лекови. За секој од на-
ведените методи е назначена само основната литература.

Структурно-криптичните методи често се базираат на голем
број експериментални параметри кои се доведуваат во врска со
различни видови на молекуларни и/или биолошки својства. За раз-
лика од нив, структурно-експлицитните QSAR модели често кори-
стат неколку едноставно дефинирани структурни параметри, кои
потоа се доведуваат во врска со својствата на молекулите. Кван-
тно-хемиските QSAR методи содржат елементи и на структурно-
криптичките и структурно-експлицитните QSAR модели. Тие во
основа ги користат темелните принципи на квантната механика,
меѓутоа поради комплексноста на пресметувањата, понекогаш,
потребно е да се прави компромис при употребата на овие методи.
Структурно-графичките модели се, секако, најнови пристапи во
QSAR. Компјутерската графика во хемијата овозможува визуели-
зација на стерната тродимензионална структура на молекулата.
Овој пристап е особено важен во дизајнирањето на лекови бидејќи
визуелно може да се истражува како даден лек (вистински или
хипотетичен) одговара на рецепторското место на протеинот, од
што може да се заклучи кој дел од молекулата треба да се измени
за да се зголеми делотворноста на лекот.

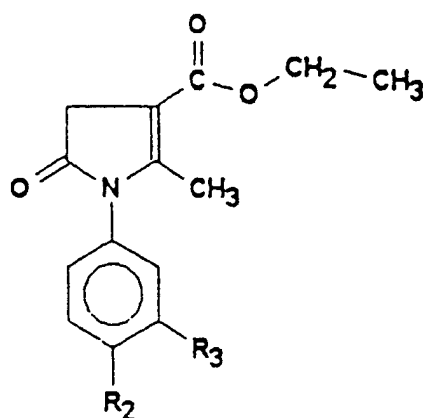
3. QSAR ИСПИТУВАЊА НА АНТИМИКРОБНАТА АКТИВНОСТ НА ПИРОЛИНОНИ

Испитувањата на антимикробната активност на пиролони-
те прикажани на Слика 1 и Табела 2 се извршени со примена на
структурно-експлицитни QSAR модели, поточно со примена на
граф-теоретски(топологиски) индекси. Топологиските индекси се
погодни за преведување на хемиските конституции во броеви. Та-
квите молекуларни дескриптори кои што можат да ја квантифици-
раат разгранетоста, присуството на прстени, сложеноста и слич-
носта се употребуваат за поставување на квантитативна релација
во однос на структурата и биолошката активност. Стандардна
стратегија при поставување на QSAR шемата е следна:

- најпрво, група од молекули се карактеризира со помош на
поволно одбрани дескриптори.
- потоа се поставува квантитативна релација (со помош на
погодна статистичка анализа) помеѓу молекуларниот дес-
криптор и биолошката активност.

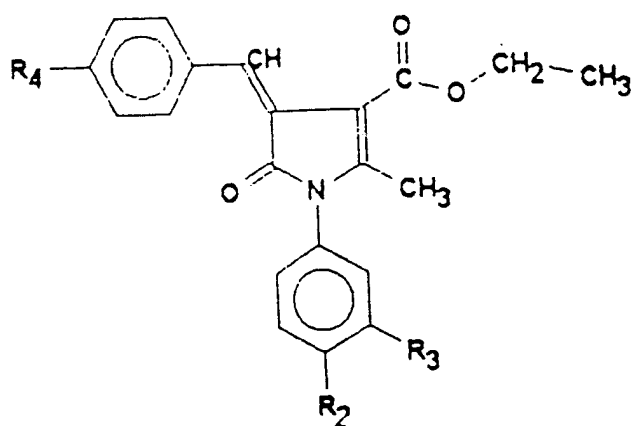
Тестирани се 12 топологиски индекси [4], во оваа прилика ќе
ги прикажеме резултатите добиени со два од нив: индексот M1 на
загребската група (пресметан според равенка 1), и Wiener-ов број
(пресметан според равенката 2). за 36 пролинони прикажани во
Табела 3.

(5)
(6)
(7)
(8)
(9)
(10)
(11)
(12)
(13)
(14)
(15)
(16)
(17)
(18)



(19, 20)
(21)
(22)
(23)
(24)

(25)
(26)
(27)
(28)
(29)
(30)
(31)
(32)
(33)
(34)
(35)
(36)
(37)
(38)



(39)
(40)
(41)
(42)

Сл. 1. Основна структура на:
I. N-фенил-2-метил-3-карбетокси-5-пиролинон
II C(4)-бензилиден-N-фенил-2-метил-3-карбетокси-5-пиролинон

изведени од
спериментал-
coli

$$M1 = \sum_{i=1}^N A_i A_i \quad \text{каде } A_i = (A^2_i)_{ii}; \quad N - \text{број на јазли} \quad (1)$$

$$W = \sqrt{\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^N D_{ij}(G), \quad \text{каде } D_{ij}(G) \text{ е матрица на растојание} \quad (2)$$

$$N \quad N \quad 1 \quad 2 \quad i=1 \quad i=1$$

Експериментално одредување на антимикробната активност [3] на пиринон дериватите вршена е in vitro со дифузна метода. Muller - Hinton agar е употребен како хранлива подлога кој потоа се инокулира со тест микроорганизам. Соединенија кои беа тестирани се растворени во диметилформамид со концентрации од 0,05mg, 0,1 mg и 0,15 mg, а потоа се нанесени на инокулираната подлога. Плочите се инкубирани на 37°C, и е мерена зоната на инхибиција во mm. За одредување на антимикробната активност на студираните соединенија беа употребени следните микроорганизми: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* и *Pseudomonas aeruginosa*. За определување на односот на биолошката активност употребени се податоците за зона на инхибиција добиена со дејство на 0,15 mg супстанца. Квантитативни податоци за антимикробната активност за наведените прилинони дадени се со изразот $\log(1/c)$, каде с претставува концентрација на секоја супстанца во $\text{mol } 10^{-6}$ потребна да се добие единична зона на инхибиција од 1 mm. Квантитативните податоци за биолошката активност на студираните соединенија во однос на *Escherichia coli* се дадени во Табела 2.

Испитувана е линеарната зависност од типот

$$\log(1/c)_{\text{exp}} = a + b [M1] \quad (3)$$

и добиени се следните статистички параметри: $a = -8.79 \cdot 10^{-6}$; $b = 1,00$; $r = 0.873$; $s = 0.0831$; $F = 109^{1,34}$. На Сл. 2 е даден типичен графички приказ на линеарната зависност помеѓу M1 тополошкиот индекс и антимикробната активност. Употребувајќи ги коефициентите a и b и вредноста на топологискиот индекс M1 пресметани се антимикробните активности за секое соединение; добиените резултати се прикажани во Табела 3.

Исто така направена е анализа на нелинеарна зависност на W тополошкиот индекс и биолошката активност преку квадратна равенка од типот

$$\log(1/c)_{\text{exp}} = a + b W + c W^2 \quad (4)$$

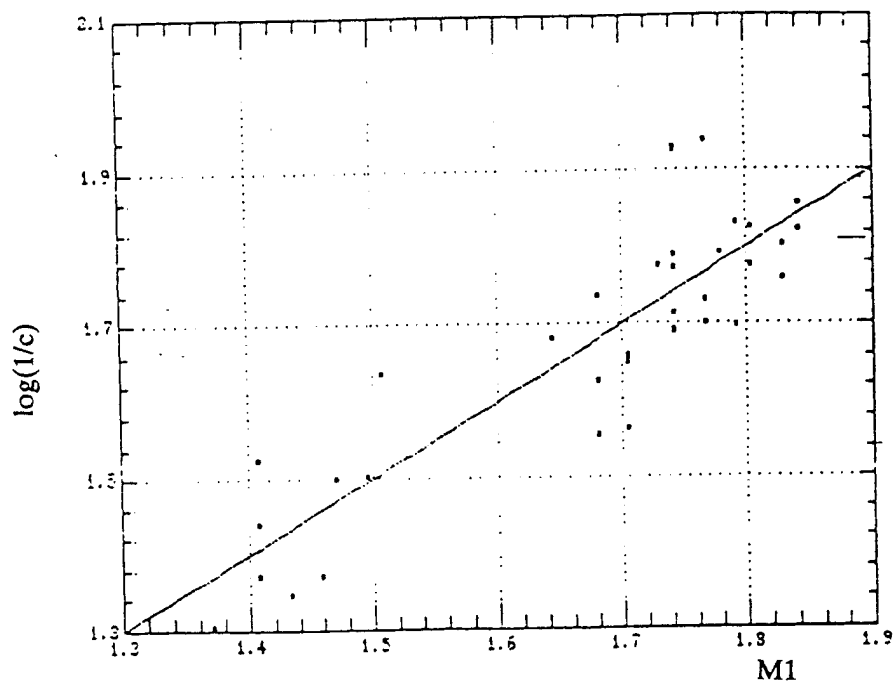
$a = 1.138\%$ $b = 3.33$. На сл. 2 е
от (4).

ани и експери-
Escherichia coli

на активност
равенка 4

1.4131
1.4131
1.433
1.4332
1.4569
1.4844
1.4810
1.512
1.5009
1.6023
1.6814
1.6814
1.6383
1.7226
1.7226
1.6383
1.7226
1.7226
1.6793
1.7692
1.7692
1.7256
1.8215
1.8215
1.7207
1.8163
1.8163
1.7722
1.8742
1.8742
1.7549
1.8554
1.8554

по 10^{-6}) потребна

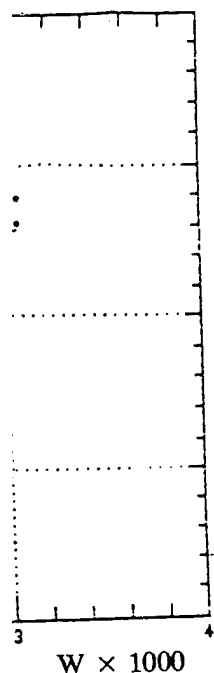


Сл. 2. А. Графички приказ на линеарната зависност на M1 индексот и антимикробната активност на пиролинон деривати врз *Escherichia coli* (види равенка 3)

Употребувајќи ги коефициентите a , b и c од изразот (4) и вредностите на Wiener-овиот број, пресметани се антимикробните активности за сите 36 испитувани пиролинони. Добиените резултати се прикажани во Табела 3.

4. ЗАКЛУЧОК

Добиените резултати укажуваат на тоа дека употребените тополошки индекси (M1 индексот на загребската група и Wiener-овиот број) успешно ја одразуваат антимикробната активност на испитуваните пиролинони врз *Escherichia coli*. Добиени се високи коефициенти на корелација (0,873 за линеарна и 0,869 за квадратна зависност) што значи дека антимикробната активност на испитуваната серија на пиролинони може со релативно голема точност да се предвиди употребувајќи го моделот на молекуларна топологија.



квадратна равен-
ст на пиролон

Special Subject Issue

978)
riod. Biol. 89, 299
linona, Magisterski
i fakultet, Zagreb
1964).

or Internacion J. F.
tr. 15.

1973).
n. 16, 1217 (1973)
86 (1973).

13. Y.C. Martin, J.B. Holand, C.H. Jarboe, N. Plotnikov J. Med. Chem. 17, 409 (197)
14. N.L. Allinger Advances in Physical Organoc Chemistry Vol. 13, str. 1, V. Gold, Academoc, London, 1976.
15. I. Moriguchi, Y. Kanada, K. Kamatsu Chem. Pharm. Bull. 24, 1799 (1976).
16. A. Cammarata, G.K. Menon J. Med. Chem. 19, 739 (1976).
17. G.M. Crippen, J. Med. Chem. 24, 198 (1981).
18. M. Charton, Acta Pharm. Jugosl. 36, 97 (1986).
19. O. Schmidt Z. Phys. Chem. 39, 59 (1939).
20. A. Pullman, B. Pullman Quantum Biochemistry, Willy, New York, 1963.
21. R.B. Herman J. Phys. Chem. 75, 363 (1971).
22. L.B. Kier Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic, New York 1971.
23. T. K. Lin, J. Med. Chem. 17, 151 (1974)
24. J. Gerhards, E.L. Mehler, QSAR and Strategies in the Design of Bioactiv Compounds, J.K. Seydel, VCH, Weinheim 1985, str. 153
25. H. Hosoya Mathematical and Computational Concepts in Chemistry, N. Trinastić, Horwood, Chichester 1986, 110.
26. A. Sabljic, N. Trinajstić, Acta, Pharm. Jugosl. 31, 189 (1981)
27. L.B. Kier, H.H. Hall Molecular Connectivity in Chemistry, Academic, New York 1976.
28. Z. Simon, Z. Szabadai Stud. Biophys, 39, 123 (1973).
29. G.W. Adamson, J.A. Bush J. Chem. Inf. Comput. Sci. 15, 55 (1975).
30. D. Bonchev Information Theoretic Indices for Characterization of Chemical Structure, Research Studies Press, Chichester 1983.
31. M. Randić, C.L. Wilkins J. Chem. Inf. Comput. Sci. 19, 31 (1979).
32. C.L. Wilkins, M. Randić, Theoret. Chim. Acta 58, 45 (1980)
33. M. Randić J. Comput, Chem. 1, 386 (1980).
34. P.G. Seybold Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biol. Symp. 10, 95 (1983).
35. M. Randić, B. Džonova-Jerman-Blažić, S.C. Grossman, D.H. Rouvray Math. Comput. Modelling B, 517 (1986).
36. M. Randić, J. Chem. Inf. Comput, Sci. 24, 164 (1984).
37. I. Matoc, G.R. Marshall Z. Naturforsch. 40 a, 1121 (1985).
38. G. Klopman, O.T. Macina, E.J. Simon, J.M. Hiller Theochem 134, 289 (1986).
39. J.D. Foley, A. Van Dam Fundamentals of Interactive Computer Graphic, Addison-Wesley, Reading, MA, 1982.
40. U. Burkert, N.L. Allinger Molecular Mechanics, ACS, Washington, DC, 1982.
41. W.J. Hehre, L. Radom, P.v.R. Schleyer, J.A. Pople Ab initio Mo Theory, Wiley, New York, 1986
42. P.J. Goodford J. Med. Chem. 27 (1984) str. 557